

Aus der Frauenklinik des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: PD. Dr. O. Käser)

**Erfahrungen
mit der gezielten medikamentösen
Thromboembolieprophylaxe
an der Frauenklinik St. Gallen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Heidi GUGGENBÜHL-SCHMITTER

von Zürich und Meilen



19

57

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof.
Dr. *Th. Koller*, Basel.

Tag der Promotion: 5. Juli 1956.

In den letzten Jahrzehnten konnte die postoperative und postnatale Mortalität durch verschiedene Fortschritte in der Medizin, namentlich durch die Möglichkeit intensiverer Infektionsbekämpfung mit Hilfe der neu eingeführten Chemotherapeutika und Antibiotika sowie der prophylaktischen Schockbekämpfung mit postoperativen Transfusionen und Infusionen und der Verbesserung der Narkose, weitgehend gesenkt werden. Dadurch, daß andere Todesursachen zurückgingen, wurde der Anteil der tödlichen Lungenembolie an der Gesamtmortalität sogar höher. Um der Gefahr der postoperativen und postpartalen Thromboemboliefrequenz zu begegnen, wurde schon vor zwei Jahrzehnten in mehr oder weniger ausgedehntem Maße allgemeine physikalische Prophylaxe getrieben (Einführung in der Schweiz namentlich durch *Th. Koller*, Basel, damals Zürich), indem immer mehr auch die Bedeutung einer sorgfältigen atraumatischen Operationstechnik und einer guten Narkose für den unmittelbaren postoperativen Verlauf erkannt wurde. Außerdem wurden zur Förderung des venösen Kreislaufes, und damit zur Verhinderung einer Stase und Thrombosebildung, neben Tiefatmungs- und Muskelkontraktionsübungen sowie Gymnastik, die Patientinnen – im Gegensatz zur früheren Gepflogenheit – schon früh, eventuell schon am Operationstage, mit eingebundenen Beinen aus dem Bette genommen. Dadurch konnte nach verschiedenen Statistiken (*Lehmann, Th.*

Koller) die Thromboembolienmortalität und -morbidity um etwa 40–60 % gesenkt werden. Trotz all dieser Maßnahmen traten aber immer wieder überraschenderweise im Wochenbett oder postoperativ oberflächliche und tiefe Thrombosen und kleine und größere oder zuweilen auch fulminante tödliche Embolien auf, welche die Insuffizienz der physikalischen Prophylaxe klar vor Augen führten und nach neuen Mitteln im Kampfe gegen die Thromboemboliekrankheit suchen ließen. Mit der Einführung der gerinnungshemmenden Mittel ergab sich nun – abgesehen von ihrer therapeutischen Anwendung – die Möglichkeit, neben der physikalischen zusätzlich die medikamentöse Prophylaxe vorzunehmen. Es hat sich gezeigt, daß die Thromboembolienmortalität- bzw. -morbidity dadurch noch weiter gesenkt werden kann. Meinungsverschiedenheiten bestehen noch darin, ob eine generelle oder aber eine gezielte medikamentöse Prophylaxe durchgeführt werden soll. Am 1. internationalen Thrombosekongreß 1954 in Basel waren die Referenten darüber verschiedener Meinung. Die Vertreter der ersten Ansicht (*Hartenbach, Eisenreich, Schedel, Thies, Oeri, Sartori*) gehen von der Tatsache aus, daß eine Thromboembolie bei allen Personen über 20 Jahren auftreten kann, unabhängig von der Größe und Lokalisation des Eingriffes, und daß es nicht möglich ist, diese Gefährdeten mit Sicherheit zu erfassen, da zur Zeit noch kein zuverlässiger Test zur Erkennung einer Thromboemboliedisposition vorhanden ist. Die Anhänger der gezielten medikamentösen Prophylaxe (*Roemer, Roettger, Runge-Hartert, Lenggenhager, Maurizio, Lehmann, Schwenzer*) glauben, daß durch die Auswahl nach bewährten klinischen Kriterien die Thromboemboliegefährdeten mit genügender Sicherheit erkannt und der medikamentösen Prophylaxe zugeführt, und dadurch die prozentuale Häufigkeit der Thromboembolien fast auf den Stand der bei der generellen Prophylaxe erreichten gebracht werden könne. Sie sind der Ansicht, daß die geringe zusätzliche Senkung der Thromboemboliehäufigkeit bei Anwendung der generellen Prophylaxe in keinem Verhältnis stehe zu den damit verbundenen Nachteilen (Blutungen) und dem vermehrten Aufwand (Laboruntersuchungen).

Auch an der Frauenklinik St. Gallen ist diese Entwicklung festzustellen: zuerst nur physikalische Prophylaxe, dann gezielte medikamentöse und schließlich für gewisse Operationen generelle Prophylaxe. Trotzdem in den Jahren 1951/52 die physikalische Prophylaxe ständig durchgeführt und die manifesten Thrombosen und Embolien mit Antikoagulantien behandelt worden waren, blieb die Embolie-

mortalität mit 0,65‰ und die Embolienmorbidity mit 1,18 % (total aller geburtshilflichen und gynäkologischen Eintritte) immer noch hoch. Es wurde deshalb im Dezember 1952 die gezielte Prophylaxe mit Antikoagulantien eingeführt, die später für gewisse Operationen durch die generelle Prophylaxe ersetzt wurde (siehe Tabelle 2).

Es sind dabei folgende Gesichtspunkte für die Auswahl der Patienten, die der gezielten medikamentösen Prophylaxe zugeführt werden, maßgebend:

1. Zustand der Beine (Varizen, Ödeme, Ulcera cruris).
2. Alter (ältere Patientinnen sind erfahrungsgemäß anfälliger für Thrombosen).
3. Konstitution (Adipositas).
4. Belastende anamnestiche Daten (es werden alle Patientinnen prophylaktisch behandelt, die bereits Thromboembolien durchgemacht haben).
5. Allgemeinzustand (allgemein reduzierte und übermüdete Patientinnen sind mehr gefährdet).
6. Zustand des Herzens und des Kreislaufes.
7. Schwere der Operation (besonders gefährdet sind Patientinnen nach folgenden Operationen: totale vaginale und abdominale Hysterectomien, Plastiken, Sectiones caesareae, Tubenligaturen (*Merz*)).

Außerdem werden alle Patientinnen ärztlich und durch das geschulte Pflegepersonal genauestens klinisch überwacht und beim Auftreten von leichten Wadenschmerzen und ungeklärten Puls- und Temperatursteigerungen ebenfalls sofort der Antikoagulantienprophylaxe zugeführt.

Weiterhin werden folgende wertvolle Hilfsmittel im Kampfe gegen die Thromboembolie zur Unterstützung der Antikoagulantien durchgeführt:

1. Gute präoperative Vorbereitung.
2. Sorgfältige Operations- und Narkosetechnik mit Blut- und Flüssigkeitsersatz.
3. Genaueste postoperative Überwachung.
4. Frühaufstehen (wenn möglich schon innert den ersten 12 Stunden nach der Operation oder Geburt).
5. Atemübungen.
6. Gymnastik mit Kontraktionsübungen der Muskulatur.
7. Einbinden der Beine bei jedem Aufstehen.
8. Wenn nötig Kreislaufunterstützung.

Wie aus unserer Statistik, die später aufgeführt wird, zu entnehmen ist, haben wir durch die nach den oben erwähnten Kriterien ausgeführte gezielte Prophylaxe eine weitere signifikante Senkung der Thromboemboliekrankheit erreicht.

Wahl des Medikamentes

Als Medikament zur Durchführung einer Antikoagulantienprophylaxe wählten wir das Cumarinderivat *Marcoumar*. Marcoumar hemmt, wie die übrigen Cumarinabkömmlinge, die Bildung von Prothrombin, vom Faktor VII und X im Organismus, indem es das Vitamin K₁ als Baustein jenes Fermentes verdrängt, das für die Synthese dieser Faktoren verantwortlich ist. Dieser Vorgang ist vollständig reversibel und kann durch Vit. K₁ nach einer Latenzzeit von 8–12 Stunden bei peroraler Gabe und 2–4 Stunden bei intravenöser Zufuhr aufgehoben werden (*Käser, Kaufmann, Bircher*).

Der Vorteil von Marcoumar gegenüber andern Cumarinderivaten liegt in seiner stärkeren Wirksamkeit, so daß kleinere Dosen verabreicht werden können, vor allem aber in seiner konstanteren, weniger Schwankungen unterworfenen und in seiner protrahierten Wirkung.

Die Wirkung zeigt sich nach 24–48 Stunden. Nach Absetzen des Medikamentes steigt der Quickwert (QW) des Blutes nur langsam an und erreicht im Mittel nach 5–7 Tagen den ursprünglichen Wert wieder (nach Angaben der Firma F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.G.).

Dosierung

Die Dosierung erfolgt immer durch den gleichen Arzt, und zwar folgendermaßen:

- a) Gynäkolog. Pat.: 1. Tag i. allg. 15 mg (= 5 Tabl.)
2. Tag i. allg. (4 ½)–6 mg (= 1 ½–2 Tabl.)
Erhaltungsdosis 0–6 mg (= 0–2 Tabl.) tgl.

Eventuell kleinere Initialdosen bei Feststellung eines erniedrigten QW vor Beginn der Prophylaxe.

Weiterhin individuelle Dosierung je nach den ermittelten Quickwerten.

Dauer der Prophylaxe je nach Dauer des Spitalaufenthaltes, meistens 9–14 Tage.

b) Geburtshilf. Pat.:

1. Tag i. allg. 21 mg (= 7 Tabl.)

2. Tag i. allg. 6–9 mg (= 2–3 Tabl.)

Erhaltungsdosis: 0–9 mg (= 0–3 Tabl.) tgl.
je nach den ermittelten Quickwerten.

Dauer der Prophylaxe meistens 6–9 Tage.

Es hat sich gezeigt, daß bei den geburtshilflichen Patientinnen im Durchschnitt höhere Dosen erforderlich sind.

Ein allgemein gültiges Dosierungsschema gibt es nicht, da die individuelle Reaktion auf gleiche Dosen des Antikoagulans sehr verschieden ist und nur durch fortlaufende Bestimmungen der Gerinnungsverhältnisse richtig beurteilt werden kann.

Hyper- und Hyporeaktoren

Je nach dem individuell verschiedenen Effekt eines bestimmten Cumarinderivates kann eine Hypo-, Normo- oder Hyperreaktion unterschieden werden.

Zu den Hyperreaktoren rechnen wir besonders Marcoumar-empfindliche Patientinnen, deren QW nach der üblichen Anfangsdosierung unter 20 % sinkt. Wir haben vom 1. 3. 54 bis 31. 3. 55 (13 Monate) bei den gynäkologischen Patientinnen 16,4 % (davon 5,01 % unter 10 % QW), bei den geburtshilflichen Patientinnen 6,4 % (davon 0,35 % unter 10 % QW) Hyperreaktoren feststellen können. Es muß aber erwähnt werden, daß nicht in allen Fällen der Ausgangswert bekannt war. Trotzdem nun unterhalb von 20 % QW erhöhte Blutungsgefahr besteht, traten solche nur bei 3 Hyperreaktionen auf. Diese Blutungshäufigkeit war wohl deshalb so gering, weil diese Patientinnen sofort 1–10 mg Vitamin K₁ peroral verabreicht bekamen, sobald der QW bekannt war. *Konaktion** (Vitamin K₁) wurde so dosiert, daß die Fortsetzung der Thromboseprophylaxe nicht beeinträchtigt wurde.

Abb. 1 zeigt folgendes: Die Prophylaxe wurde am 4. postoperativen Tage begonnen mit 5 Tabletten Marcoumar (= 15 mg) am ersten Tage und 2 Tabletten (= 6 mg) am folgenden Tag. Am 3. Tag wurden die Gerinnungsverhältnisse bestimmt. Da man einen QW von 10,5 % feststellte, wurde 1 mg Konaktion p.o. verabreicht und die Marcoumar-Medikation vorläufig unterbrochen. In der Folge stieg

* Konaktion wurde uns, wie auch das Cumarinderivat Marcoumar, in lebenswürdiger Weise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.G., Basel, zur Verfügung gestellt.

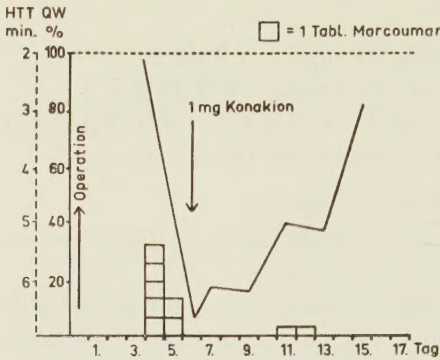


Abb. 1:

Beispiel einer Hyperreaktion:

Frau D. J. Nr. 702/54, 34jährig
Salpingektomie links bei Tubar-
abort links.

der QW langsam wieder an auf Werte um 40 %, so daß erneut geringe Marcoumar-Dosen gegeben werden mußten. Der Heparintoleranztest (HTT) blieb unbeeinflusst.

Hypereaktoren, d. h. besonders Marcoumar-resistente Patientinnen sind weniger häufig als Hyperreaktoren.

Gerinnungskontrollen

Die Gerinnungskontrollen werden wie folgt durchgeführt:

a) Die Bestimmung der Thromboplastinzeit mit der Fingerbeermethode nach Quick-Fiechter. Das Ziel ist, den QW zwischen 20–40 % zu halten. Die erste Bestimmung erfolgt eventuell vor Beginn der Prophylaxe, spätestens aber am 3. Tage nach Beginn der Medikation und wird alle 1–3 Tage wiederholt je nach den Verhältnissen.

Da nun die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nicht nur durch den Prothrombinwert und den Faktor VII, dessen Konzentration ja im wesentlichen die Thromboplastinzeit bestimmt, sondern auch durch zahlreiche andere Faktoren bestimmt wird, halten wir die Prüfung der Gesamtkoagulabilität für notwendig. Wir verwenden zu diesem Zwecke den

b) Heparintoleranztest (HTT) nach der Methode von Soulier-Sigg. Dabei wird die Zeit gemessen vom Auftreten des ersten Fadens bis zur vollständigen Gerinnung (Normalzeit bei Kontrollpersonen in der Regel 2–15 Minuten = Anfang und Ende der Gerinnung). Erfahrungsgemäß kann eine Erhöhung auf Werte bis 4–30 Minuten als wünschbar betrachtet werden. Geht die Gerinnungshemmung aber noch weiter, so besteht trotz eventuell hohem Quickwert Blutungsgefahr. In solchen Fällen wird Konakion in Dosen von 1–2 mg (1 Tropfen = 1 mg) gegeben.

Als Nachteil dieser Mikromethoden ist die weniger große Genauigkeit bekannt. Dieser Nachteil kann aber weitgehend ausgeschaltet werden, wenn, wie bei uns, die Bestimmungen immer durch die gleiche eingearbeitete Laborantin erfolgen.

Da andererseits die mit Venenblut arbeitenden Methoden nicht sehr genau sind, und ein Wert immer nur über den im Moment bestehenden Zustand der Koagulabilität Aufschluß gibt, ist es nach unserer Meinung besser, häufigere Bestimmungen mit den etwas ungenaueren Mikromethoden als seltenere mit dem Venenblut durchzuführen. Im übrigen haben Hunderte von Parallelbestimmungen eine gute Übereinstimmung der Mikro- und Makrowerte ergeben. Das wichtigste Argument zugunsten der Mikromethode ist aber der Umstand, daß nach einer i.v.-Narkose und anschließender Dauertropfinfusion oft keine Venen mehr vorhanden sind, die wiederholt punktiert werden könnten.

Entgegen der ursprünglichen Erwartung hat sich uns nun der Heparintoleranztest zur Erfassung der Thromboemboliegefährdung, etwa im Sinne der Erkennung von klinisch noch nicht manifesten Thrombosen, nicht bewährt. Es scheinen in dieser Beziehung auch alle andern Koagulationsteste zu versagen. Eine Verkürzung der Gerinnungszeit bei Durchführung der Mikromethode des HTT tritt nur in vereinzelten Fällen und erst zu einem Zeitpunkt auf, da die Thrombose auch klinisch bereits diagnostiziert werden kann.

Krankengut

An der Frauenklinik St. Gallen wurden in der Zeitspanne vom 1. 12. 52 bis 31. 3. 55 (also während 28 Monaten) 1303 Patientinnen (= 21,9 % aller Eintritte) prophylaktisch mit Marcoumar behandelt (siehe Tabelle 1). Die meisten vorbeugenden Behandlungen wurden durchgeführt nach vaginalen und abdominalen Operationen in der Gynäkologie und nach Sectiones caesareae sowie postpartalen Tubensterilisationen in der Geburtshilfe.

Von den Frauen, welche spontan geboren hatten, wurde lediglich etwa ein Achtel der medikamentösen Prophylaxe zugeführt; es handelt sich um Patientinnen, welche gemäß den früher erwähnten klinischen Kriterien ausgewählt worden waren.

Um die Entwicklung darzustellen, die sich – jedenfalls was die operativen Fälle anbelangt – von der gezielten Prophylaxe gegen die generelle hin bewegt, haben wir die in Tabelle 1 während einer län-

TABELLE 1

Art der Operation, Geburt usw.	Patientenzahl	Zahl der Prophylaxen	%
vaginale Operationen	513	359	69,9
abdominale Operationen	551	380	68,9
Curettagen, Biopsien usw.	1142	23	2,0
keine Operation	540	14	2,6
Total gynäkologische Fälle	2746	776	28,2
Spontangeburt	2713	332	12,2
vaginal operat. Geburten	288	54	18,7
Sectiones caesareae	131	99	75,5
Postpartale Sterilisationen	71	42	59,1
Total geburtshilfliche Fälle	3203	527	16,4
Gesamttotal	5949	1303	21,9

geren Zeitspanne berechneten Mittelwertzahlen für die vaginalen und abdominalen Operationen sowie für die Sectiones caesareae und die postpartalen Tubensterilisationen in zwei Zeitintervalle unterteilt und gesondert angegeben. Die Resultate sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

TABELLE 2

	Anzahl der Prophylaxefälle in %	
	vom 1. 12. 52 bis 28. 2. 54	vom 1. 3. 54 bis 31. 3. 55
vaginale Operationen	54,0% von 291 Fällen	90,9% von 222 Fällen
abdominale Operationen	53,9% von 295 Fällen	86,3% von 256 Fällen
Sect. caesareae	62,4% von 72 Fällen	91,5% von 59 Fällen
postpart. Tubenster.	40,9% von 44 Fällen	88,8% von 27 Fällen

Es geht daraus hervor, daß in den erwähnten Operationskategorien die Anzahl der Prophylaxefälle um 80–100 % angestiegen ist und Werte um 90 % erreicht. Diese Entwicklung wurde einerseits verursacht durch die Tatsache, daß nach größeren vaginalen und abdominalen Eingriffen am häufigsten Thromboembolien auftraten und auch solche Patientinnen davon ergriffen wurden, bei welchen keine disponierenden Momente erkennbar waren, und andererseits durch die gewonnene Erfahrung, daß Blutungen mit Hilfe der beiden Gerinnungskontrollen weitgehend vermieden und, sofern solche trotzdem auftraten, i. allg. leicht beherrscht werden konnten.

*Auftreten von Thrombosen und Embolien
nach Einführung der gezielten medikamentösen Prophylaxe*

Bei der Aufstellung einer solchen Statistik müssen wir uns bewußt sein, daß wir auf sehr subjektive Feststellungen verschiedener Untersuchter angewiesen sind, die zum Teil unterschiedliche Eintragungen in die Krankengeschichten gemacht haben, und daß zweitens die Diagnose einer Thrombose oder Embolie oft unsicher ist. Denn häufig geben die Patientinnen thrombose- und embolieähnliche Beschwerden an, ohne daß objektiv die Diagnose einer Thrombose oder Embolie gestellt werden kann. Aber im Zweifelsfalle ist natürlich in einer Klinik, die Thrombose- und Embolie-«minded» ist, bei allen thrombose- oder embolieähnlichen Beschwerden, unklaren Temperatur- und Pulssteigerungen der erste Gedanke: Thrombose-Embolie.

Wir haben uns bemüht, nur klinisch gesicherte Angaben zu verwerten, um die Ungenauigkeit einer solchen Statistik auf ein Minimum zu reduzieren.

TABELLE 3

	Gesamtzahl d. Patient.	oberflächl. Thrombosen	tiefe Thrombosen	Embolien	tödliche Embolien
<i>Gyn. Fälle:</i>					
Dez. 1952 bis Febr. 54	1440	24 (1,67%)	15 (1,04%)	4 (0,28%)	0 (0,0%)
März 1954 bis Ende März 1955	1306	17 (1,3%)	8 (0,61%)	4 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Geb. Fälle:</i>					
Dez. 1952 bis Febr. 1954	1690	66 (3,9%)	10 (0,59%)	3 (0,17%)	0 (0,0%)
März 1954 bis Ende März 1955	1513	27 (1,78%)	16 (1,06%)	5 (0,33%)	0 (0,0%)

Wir haben unsere Fälle eingeteilt in solche mit:

1. oberflächlichen Thrombosen (inklusive Varicothrombosen und leichte Thrombophlebitiden);
2. tiefen Thrombosen;
3. nicht tödlichen Embolien;
4. tödlichen Embolien.

Nicht berücksichtigt wurden Fälle mit leichtem Stechen über dem

Thorax ohne Puls- und Temperaturerhöhung und ohne Röntgenbefund, ferner Fälle mit vorübergehenden Wadenschmerzen ohne Druckempfindlichkeit der Venenstämme, und solche mit unklaren Puls- und Temperatursteigerungen usw. Außerdem wurden in der Statistik Patientinnen nicht mitgezählt, welche wegen bestehender Thrombose oder Embolie ins Spital eingewiesen wurden.

Untersuchen wir nun die Fälle, bei welchen Thrombosen und Embolien aufgetreten sind, so sehen wir, daß es sich in der überwiegenden Mehrzahl um Patientinnen handelt, welche von der gezielten Prophylaxe nicht erfaßt worden waren, nämlich 183 Fälle gegenüber 16 Versagern. (Die wenigen Thromboembolien, die unter der Marcoumar-Prophylaxe aufgetreten sind, werden später als «Versager» besonders betrachtet.)

Bei einem größeren Anteil dieser Erkrankten hätte eigentlich gemäß den oben erwähnten Kriterien für die Thrombosegefährdung eine medikamentöse Prophylaxe durchgeführt werden sollen. Bei einem kleineren Anteil traten Thrombosen und Embolien auf, ohne daß dabei konstitutionelle oder anamnestisch prädisponierende Faktoren nachgewiesen werden konnten. Die Resultate könnten noch verbessert werden durch eine genauere Erfassung der gefährdeten Patientinnen, auch ohne daß eine generelle Prophylaxe durchgeführt würde. Eine solche wäre bei Wöchnerinnen und bei Patientinnen, an welchen kleinere gynäkologische Eingriffe vorgenommen worden sind, eine zu große Belastung.

Bei einer dritten Gruppe von Thromboembolien fällt die Zeit des Erkrankungsbeginnes auf den 2. oder 3. postoperativen bzw. postnatalen Tag, also auf einen Zeitpunkt, wo mit der Marcoumar-Prophylaxe eben erst begonnen werden kann. In unserem Material fanden wir 7 solche Fälle, und zwar in der Zeitspanne vom 1. 3. 54 bis 31. 3. 55 eine sichere Lungenembolie und 6 tiefe Thrombosen. Es zeigt sich da ein Nachteil der medikamentösen Prophylaxe. Da mit Rücksicht auf die Blutungsgefahr erst relativ spät mit der Prophylaxe begonnen werden kann, werden die kurz nach einer Operation oder Geburt auftretenden Thrombosen nicht verhütet. Bei besonders gefährdeten Patientinnen setzen wir aber mit der Prophylaxe trotzdem sofort nach der Operation ein, sofern die Art des Eingriffes es erlaubt.

In einem Großteil von Frühembolien besteht wahrscheinlich eine latente Thrombose schon voroperativ.

Bekanntlich werden die tiefen Thrombosen und deren Folgen nach der Geburt am häufigsten am 6./7. Tage manifest, postoperativ ku-

mulieren sich die Thromboemboliefälle am 9./10. Tage (*Merz*). In unserem Material vom 1. 3. 54 bis 31. 3. 55 zeigte das Auftreten von Thromboembolien keine Gesetzmäßigkeit im Sinne der oben erwähnten Tagesgipfel. Es traten vom ersten bis 10. Tage gleichmäßig verteilt Thromboembolien auf. Als spätester Zeitpunkt konnte der 15. und 16. Tag post operationem und der 17. Tag post partum nach einem durch ein submucöses Myom komplizierten Wochenbette festgestellt werden. Das Fehlen des typischen Gipfels in unserer Statistik ist wohl einerseits zurückzuführen auf das kleine Material, andererseits auf die Prophylaxe oder Therapie, mit der schon bei den geringsten Anzeichen einer oberflächlichen oder tiefen Thrombose begonnen wurde.

Versager

Unter den vom 1. 3. 54 bis 31. 3. 55 (siehe Tabelle 4) zusammengestellten Thromboemboliefällen sind 16 Versager zu finden. Davon

TABELLE 4
Versager vom 1. 3. 54 bis 31. 3. 55 (13 Monate)

	Gesamtzahl der Pro- phylaxefälle	oberfl. Thrombosen	tiefe Thrombosen	fragl. Embolien	Embolien
Gyn. Fälle	439	6 (1,37%)	2 (0,45%)	1 (0,23%)	1 (0,23%)
Geb. Fälle	218	2 (0,91%)	2 (0,91%)	1 (0,46%)	1 (0,46%)

entfallen 8 auf oberflächliche, 4 auf tiefe Thrombosen, 2 auf fragliche und 2 auf sichere Embolien.

Die Ursache dieses Versagens der Prophylaxe ist in den meisten Fällen in einer Unterdosierung des gerinnungshemmenden Mittels zu suchen. Diese Patientinnen wiesen zur Zeit des Auftretens der Thrombose oder Embolie Quickwerte zwischen 40–100 % auf. Lediglich leichte oberflächliche Thrombophlebitiden oder Varicothrombosen traten auf bei einem QW von 30–40 %.

Zwischenfälle

Um nun ein endgültiges Urteil über den Wert der Thromboseprophylaxe mit Marcoumar abgeben zu können, müssen wir auch die Komplikationen betrachten.

Als häufigste Komplikation traten Blutungen auf.

TABELLE 5

Marcoumar-Blutungen

	Gesamtzahl d. Patient. m. Marcoumar-Prophylaxe	leichte Blutungen	schwerere Blutungen (Bluttransfusion oder Umstechung notwendig)
<i>Gyn. Fälle</i>			
1. 12. 52 bis 28. 2. 54	337	3	6
1. 3. 54 bis 31. 3. 55	439	13	15
Total	776	16 (2,06%)	21 (2,7%)
<i>Geb. Fälle</i>			
1. 12. 52 bis 28. 2. 54	246	2	1
1. 3. 54 bis 31. 3. 55	281	1	1
Total	527	3 (0,56%)	2 (0,38%)
Gesamttotal	1303	19 (1,46%)	23 (1,76%)

68 % der Blutungen erfolgten nach vaginalen und 32 % nach abdominalen Operationen. Da nun bei uns die Prolapsoperationen sehr zahlreich sind, steigt damit naturgemäß auch die Blutungsfrequenz.

Wir fanden auf total 1303 Prophylaxefälle 23 schwerere Blutungen, die neben Konaktion-Gaben Bluttransfusionen, Hämatomausräumungen oder Umstechungen spritzender Gefäße notwendig machten, ferner 19 leichtere Blutungen, die mit Vitamin-K₁-Gaben oder eventuell einer zusätzlichen Tamponade behoben werden konnten, und 4 fragliche verstärkte Menstruationsblutungen.

Die Blutungszwischenfälle bei den gynäkologischen Fällen sind, wie in Tabelle 5 deutlich ersichtlich wird, sehr viel häufiger als bei den geburtshilflichen. Die Ursache dieser geringeren Blutungsneigung im Wochenbett liegt wahrscheinlich in einer erhöhten Resistenz gegenüber Antikoagulantien, was ja auch in einer höheren Anfangsdosierung der Cumarinderivate und in einem weniger häufigen Auftreten von Hyperreaktionen zum Ausdruck kommt, ferner aber auch in der Verschiedenheit des Blutstillungsmechanismus.

Die häufigste Ursache der Blutungen liegt wohl in einer durch das Antikoagulans bedingten Lockerung der Spontanthromben in den Gefäßen im Operationsgebiet. Diese Thromben, welche nicht mehr an der Gefäßwandung haften, fallen dann, sobald sich das Ligaturmaterial resorbiert hat, also am 6.-10. Tage, aus den Gefäßlumina heraus, wodurch es zu massiven Nachblutungen kommen kann.

Wie bereits erwähnt, war nur in wenigen Fällen die Ursache einer

Blutung ein zu tiefer Quickwert oder eine Verlängerung des Heparintoleranztestes auf mehr als den doppelten Normalwert.

Eine hämorrhagische Diathese als mögliche Folge einer durch Marcoumar bedingten Kapillarschädigung wurde nur in einem Falle beobachtet.

Die Blutungen konnten nun in *allen* Fällen mit den zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln wie Konaktion, Bluttransfusionen, Umstechungen, Topostasin-Tamponaden ohne Residuen zu hinterlassen, behoben werden. Eine tödliche Blutung trat nicht ein.

Weitere nicht ins Gewicht fallende Nebenwirkungen der Marcoumar-Medikation waren leichte Kopfschmerzen, eventuell durch Gefäßwirkung des Cumarinderivates bedingt, und Abgeschlagenheit, über die einige Patientinnen nach der Einnahme der Tabletten klagten. Selten konnte eine Urticaria oder Nausea beobachtet werden.

Kinder stillender Mütter, die Marcoumar erhielten, wiesen nie irgendwelche durch das Antikoagulans bedingte Schädigungen auf, etwa im Sinne einer Melaena; vorsichtshalber werden diesen Säuglingen prophylaktisch 2–4 mg K₁ tägl. p. o. verabreicht.

Resultate

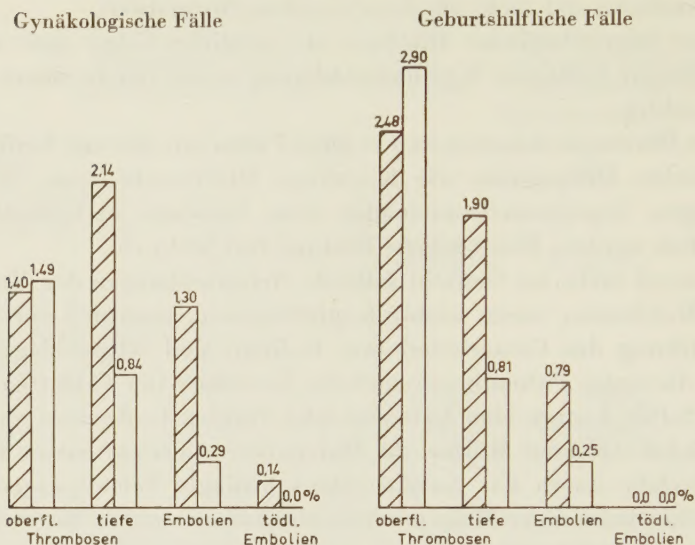
Um den Wert der gezielten medikamentösen Prophylaxe darzutun, vergleichen wir die in der Zeitperiode vom 1. 12. 52 bis 31. 3. 55 (28 Monate) gefundenen Thromboembolien mit denjenigen aus einer Periode vor der Anwendng der medikamentösen Prophylaxe. In dieser Vergleichsperiode, die sich vom 1. 1. 51 bis 30. 11. 52 (23 Monate) erstreckt, wurden die Patientinnen mit gleicherweise durchgeführter physikalischer Prophylaxe behandelt, während Antikoagulantien nur therapeutisch bei bereits manifesten Thrombosen gegeben wurden. Errechnen wir die Thromboemboliehäufigkeit während dieser Periode, so kommen wir zu folgenden Zahlen:

TABELLE 6

	Gesamtzahl d. Patient.	oberflächl. Thrombosen	tiefe Thrombosen	Embolien	tödl. Embolien
Gyn. Fälle	2141	30 (1,4%)	46 (2,14%)	28 (1,3%)	3 (0,14%)
Geb. Fälle	2418	60 (2,48%)	46 (1,9%)	19 (0,79%)	0 (0,0%)

Vergleichen wir die Zahlen der Tabelle 3 damit (siehe Tabelle 7), so sehen wir, daß seit dem Beginn der Durchführung einer selektiven

TABELLE 7



▨ Ohne Marcoumar-Prophylaxe (1. Januar 1951 bis 30. November 1952) = 23 Monate.

□ Mit Marcoumar-Prophylaxe (1. Dezember 1952 bis 31. März 1955) = 28 Monate.

medikamentöser Prophylaxe *keine tödlichen Embolien* mehr aufgetreten sind. Die Emboliemorbidity ist etwa um 70 %, die Erkrankung an tiefen Thrombosen etwa um 60 % zurückgegangen. Hingegen liegt in bezug auf die Häufigkeit der oberflächlichen Thrombophlebitiden kein eindeutiger Effekt vor. Es kann aber der Übergang einer Entzündung auf die tiefen Venen verhindert werden. Daraus wird der Wert der gezielten medikamentösen Thromboseprophylaxe ersichtlich.

Andere Vergleichszahlen

Anschließend möchten wir zum Vergleiche noch einige Resultate aus Statistiken anderer Kliniken anführen. Dabei müssen wir uns aber bewußt sein, daß die Thromboemboliehäufigkeit nach Region verschieden und stark von der Bevölkerung, dem Klima, der Ernährungsweise, der Art der Operationen usw. abhängig ist.

TABELLE 8

Krankengut		Thromboembolie-		Emboliemortalität		
		morbidity				
		ohne Proph.	mit Proph.	ohne phys. Proph. + Antik.	mit phys. Proph. + Antik.	mit phys. Proph. + Antik.
Univ.- Frauen- klinik Tübingen	gesamtes Operations- material			2,14%	1,17%	0,36%
Frauen- klinik Dortmund	postop. Vergleichs- gruppen	5,56%	3,7%			
Chirurg. Univ.-Klin. Heidelberg	gesamtes Kranken- gut			0,166%		0,081%
Frauen- klinik Heidelberg	gesamtes Kranken- gut	1,21%	0,32%	0,17%		0,023%

Damit wir uns nun auch ein Bild von der durch die medikamentöse Prophylaxe verursachten Blutungshäufigkeit an andern Kliniken machen können, werden noch einige Prozentzahlen, die diese Komplikation betreffen, aufgeführt:

Heidelberg (Frauenklinik)	1,12%	keine tödlichen Blutungen
Dortmund (Frauenklinik)	3,9%	schwerere Blutungen (die Prophylaxe wurde aber lediglich nach größeren Operationen durchgeführt)
Tübingen (Frauenklinik)	12,1%	davon 4,6% schwerere Blutungen (Prophylaxe mit Depot-Thrombocid + Marcoumar durchgeführt)
Genua (Frauenklinik)	1,0%	

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Thrombosehäufigkeit durch die Anwendung der gezielten medikamentösen Prophylaxe mit Marcoumar von 2,02 % auf 0,83 % und die Emboliehäufigkeit von 1,05 % auf 0,27 % gesenkt werden konnte. Bei dieser physiologische Geschehen des Körpers doch immerhin ganz wesentlich eingreifenden Maßnahme sind zwar 1,76 % schwerere bzw. 1,46 % leicht-

tere Blutungen aufgetreten, die aber alle mit den vorhandenen Mitteln beherrscht werden konnten.

Summary

Frequency of thrombosis may be reduced by the administration of a chemical prophylaxis with Marcoumar from 2.02 % to 0.83 % and frequency of embolism from 1.05 % to 0.27 %. With this procedure, quite strongly affecting the physiological activity of the body, 1.76 % of major, 1.46 % of minor haemorrhages occurred which, however, could be overcome by the usual method.

Résumé

Un traitement prophylactique correct par le Marcoumar a diminué la fréquence des thromboses de 2,02 % à 0,83 % et celle des embolies de 1,05 % à 0,27 %. Ce traitement a provoqué des hémorragies importantes dans 1,76 % des cas, des hémorragies moyennes dans 1,46 %; toutes ont été jugulées par les médicaments usuels.

Adresse der Autorin:

Frau Dr. H. Guggenbühl-Schmitter, Jurastraße 105, Grenchen (Schweiz)